

ANNÉE 1933

THÈSE

N^o 30

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

TRUONG CAM CONG

Né le 21 Août 1907, à Hanoï (Tonkin)

Etude du Traitement de la Lèpre par le Chaulmoogra

Président de Thèse : M. le Professeur L. TANON.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1933

30

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

TRUONG CAM CONG

Né le 21 Août 1907, à Hanoï (Tonkin)

Etude du Traitement de la Lèpre par le Chaulmoogra

Président de Thèse : M. le Professeur L. TANON.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1933

1. — PROFESSEURS

Le Doyen M. ROUSSY.

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	LENORMANT.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	DELBET.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAI.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE
Professeur sans chaire	MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	N...
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	BROCC.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	GAUDART D'ALLAINES.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GASTINEL.
Bactériologie	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	N...
Anatomie pathologique	HUGUENIN
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie médicale	LIAN.
Pharmacologie	HAZARD.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie Pathologique	ORERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLÉRY-RADOT
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE (ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale	BASSET.....	} Clinique chirurgicale
CHIRAY		CHEVASSU....	
DEBRE.....		HEITZ-BOYER	
DUVOIR.....		MATHIEU.....	
FIESSINGER..		MOCQUOT	
LAIGNEU-LAVASTINE		PROUST.....	
		SCHWARTZ...	

MM.

LEVY-SOLAL.....	} Clinique obstétricale
METZGER.....	
LE LORIER.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'ac-
cepter la présidence de notre thèse.
Hommage très respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE RAYMOND

Notre Professeur de Clinique de Dermatologie

à l'Ecole de Médecine de Hanoi

Hommage très respectueux.

A NOS PROFESSEURS

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

DE PLEIN EXERCICE DE HANOI

Traitement chaulmoogrique de la Lèpre

INTRODUCTION

Il n'est pas aisé de juger l'action des médicaments contre la lèpre dont l'évolution est caractérisée par des poussées survenant à des intervalles irréguliers et des rémissions de durée variable. D'autre part, il est souvent impossible de faire suivre aux malades un traitement suffisamment prolongé pour être efficace en raison des réactions plus ou moins pénibles que causent la plupart des médicaments. De là, est née la conception d'incurabilité qui risque de conduire le médecin à une inertie coupable, le malade au découragement puis à la résignation, plus néfaste que bienfaisante.

Si l'on ne peut encore à l'heure actuelle combattre tout à fait cette opinion, on peut déjà montrer que le lépreux, patiemment traité par des méthodes appropriées, est susceptible, sinon de guérir, au moins de voir disparaître la plupart des symptômes pénibles, et de mener ensuite une existence presque normale sans danger pour lui-même et pour l'entourage.

Contre la lèpre, un grand nombre de médicaments ont

été essayés. Loin de vouloir opposer le traitement chaulmoogrique, objet de notre étude, aux autres procédés, nous croyons que le médecin fera bien d'associer ensemble les médications ayant fait leurs preuves (vaccinothérapie, destruction des lépromes par la neige carbonique, curettage des nodules isolés, traitement arsénical par l'éparseno de Pomaret) tout en conservant comme base la médication chaulmoogrique.

La prophylaxie doit toujours préoccuper le médecin. Dans les pays où la lèpre est très clairsemée et ne se manifeste par aucune tendance extensive, les précautions d'hygiène personnelle et l'hospitalisation des lépreux indigents peuvent suffire. Dans les pays où la lèpre est endémique (Norvège, Irlande, Chine, Indes, Indochine, etc...), la déclaration doit être obligatoire, et les mesures préventives doivent être plus rigoureuses. L'isolement dans les colonies agricoles (en attendant les sanatorias) est un bienfait pour les malades incapables de supporter les frais d'un traitement régulier à domicile.

Mais à la base de la lutte contre la lèpre doit se placer le traitement précoce de la maladie. L'idéal de la prophylaxie est d'attirer le malade au médecin. On tâchera de répandre la notion des bienfaits du traitement anti-lépreux. Des dispensaires ouverts à tous les malades de la peau permettront le dépistage précoce de la lèpre. Nous verrons dans quelles conditions le traitement par le chaulmoogra sera efficace et l'importance du choix du médicament à utiliser.

Le traitement chaulmoogrique

I

HISTORIQUE

Le traitement chaulmoogrique est de tous les traitements mentionnés celui qui a fourni jusqu'à présent le plus grand nombre d'observations favorables.

Dans certains pays où la lèpre constitue un fléau au même titre que la tuberculose ou le cancer, les médecins et les guérisseurs ont depuis longtemps connu la propriété anti-lépreuse des graines d'arbres réunis sous le nom de chaulmoogras, appartenant à la famille des bixacées ou à des familles voisines (flacourtiacées par exemple). Parmi les chaulmoogras, on cite :

Gynocardia praine ou *taraktogenos Kurzii*.

Taraktogenos subintégra (Cochinchine).

Hydnocarpus wrightiana.

Hydnocarpus anthelminthica (Krebaou du Cambodge).

Hydnocarpus castanea.

Hydnocarpus venenata.

Hydnocarpus alcalae.

Hydnocarpus falcata.

Hydnocarpus inebrians (donnant l'huile de Kanti aux Indes).

Asteriostygma macrocarpa.

Caloncoba glauca.

Caloncoba welwitschii.

Le *gynocardia odorata* avec lequel on confond quelquefois l'*hydnocarpus anthelmithica* doit être rayé de l'arsenal thérapeutique. Il contient une huile inactive à la lumière polarisée, tandis que l'huile de chaulmoogra dévie à droite le plan de polarisation de la lumière.

Les procédés les plus anciens sont probablement ceux qui consistent à faire absorber aux malades des graines mêmes. Au Cambodge, par exemple, le guérisseur Kruv-Pen traitait ses malades avec des pilules à base de poudre de graines de Kre-bao torréfiées.

L'huile de chaulmoogra a été employée depuis longtemps en nature en ingestion. En raison de la répugnance invincible et des troubles digestifs qu'elle ne tardait pas à occasionner aux malades, un médecin de la Nouvelle-Orléans, le Docteur Blanc l'administra pour la première fois en 1888 en injections hypodermiques. La voie intra-musculaire a été employée avec des succès différents par Jeanselme, Raynaud, Tourtoulis Bey, Hallopeau. Aux troubles digestifs firent place des inconvénients plus sérieux : éruptions, formation de kystes huileux douloureux, abcédation, embolies graisseuses.

En 1904, Power, Barroweliff, Gornol montrèrent que l'huile contenait en plus des glycérides, des acides gras existant habituellement dans les végétaux gras, des glycérides de

deux acides gras hautement non saturés : les acides chaulmoogriques et hydnocarpiques.

En 1915, Léonard Rogers fit préparer par le laboratoire de Calcutta Medical College un savon total de chaulmoogra soluble, le gynocardate de soude, qui s'était montré très actif en injections intra-veineuses et même en injections sous-cutanées ou intra-musculaires. Rogers prépara avec l'huile de *hydnocarpus Wrightiana* par la méthode de cristallisation fractionnée l'hydnocarpate de sodium qu'il considérait comme le produit le plus soluble et le plus actif de toutes les préparations de chaulmoogra. Mais le fractionnement coûtait cher et comme les sels totaux étaient très actifs, on utilisait ces derniers. Les injections sous-cutanées et intra-musculaires étaient très douloureuses; les injections intra-veineuses présentaient l'inconvénient de provoquer la sclérose et l'oblitération des veines.

En janvier 1816, Varham présenta à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris une émulsion d'huile de chaulmoogra injectable par voie veineuse. Cette préparation, connue sous le nom de collobiase de chaulmoogra de la maison Dausse, contient très peu de principes actifs.

Vers la même époque, Hollmann qui voulait concentrer le principe actif sous un volume minimum confia les études à Dean (Hawaï) qui prépara 4 éthers éthyliques de chaulmoogra. Les éthyls éthers, connus sous le nom de hyrganol, chaulmoogrol, etc..., se montrèrent d'une activité supérieure

à celle de tous les produits utilisés jusqu'alors. Mais les douleurs et les réactions qu'ils provoquaient en injection intramusculaire étaient telles que beaucoup de malades refusassent le traitement.

En 1917, Noc et Stevenel firent des injections intra-veineuses d'une émulsion d'huile de chaulmoogra dans une solution de savons obtenus par neutralisation préalable de l'acidité libre de l'huile. Cette émulsion contenait jusqu'à 3 à 12 % d'huile. Lamoureux montra que ces injections étaient efficaces, mais pouvait provoquer des accidents comparables à ceux qu'on observe dans la crise nitritoïde due à l'injection d'arsénobenzols.

En 1930, Boez, Guillerm, Marneffe préparèrent des pilules de savon total de Kré-bao, riches en principes actifs, mais qui n'étaient pas toujours bien tolérées par les malades.

Enfin en 1931, sur la demande du Docteur de Raymond, directeur local de la santé au Tonkin, M. Peirier, professeur à l'Ecole de Pharmacie de Hanoï, entreprit des recherches en vue d'obtenir une solution de savon total de chaulmoogra présentant un pH aussi voisin que possible du pH du sérum sanguin. Peirier réalisa une solution dite chaulmool-sérum, contenant 0,30 à 0,50 centigr. de savon pour 10 cc., injectable par voie veineuse avec quelques inconvénients, et par voie intra-musculaire sans provoquer de douleur véritable ni de réaction locale.

Les méthodes de traitement

II

Traitement par les graines de chaulmoogra torréfiées (méthode de Kruv-Pen)

Les méthodes qui utilisent directement les amandes des graines de chaulmoogra sont probablement les plus anciennes. Elles constituent le secret des empiriques ou des sorciers dans certaines régions où la lèpre est endémique. Nous citons le traitement dit de Kruv-Pen, un sorcier découvert par Menaut en 1907 dans une forêt cambodgienne voisine de Kompongcham.

Ce traitement comprend :

1° Une médication interne consistant en l'ingestion de pilules de composition complexe (16 espèces végétales, poudre de tête de cobras et de nycticèbe tardigrade) mais dont le principal élément est constitué par les amandes des graines de Kre-bao (*Hydnocarpus anthelminthica*) torréfiées ;

2° Une médication externe comprenant des bains et l'application au niveau des ulcérations lépreuses d'une pâte composée d'écorces de plusieurs végétaux, de riz cuit, de sulfate de cuivre et de certains tubercules végétaux ;

3° Un régime alimentaire d'où sont exclus certains poissons, des crustacés, des quadrupèdes sauf le porc, certaines variétés de concombres et de courges, certains fruits, le riz gluant rouge, le nuôc-mâm, certaines préparations alimentaires salées ou conservées dans la saumure.

Certains accidents dus au traitement sont combattus :

L'intolérance gastrique par la soupe d'ampil (*Tamarin-dus Indica*);

Les sensations d'ivresse, de chaleur dans la poitrine par la réduction des doses.

Fait important : les éruptions intenses de nature lépreuse apparaissant au cours du traitement sont considérées comme un excellent signe de l'efficacité du traitement. Nous verrons plus loin comment Léonard Rogers interprète l'apparition de lésions nouvelles au cours du traitement par le gynocardate de soude.

Menaut a suivi Pen pendant 25 ans et a publié des cas de « guérison » clinique se maintenant pendant plusieurs années (15-17-21 ans). Le traitement de Pen est un traitement de longue durée (4-5 ans dans les cas cités par Menaut).

Ce traitement, réellement efficace, nous paraît inspiré en partie de la sorcellerie. L'usage de poudres ou d'extraits de serpent est assez répandu chez les praticiens de l'ocultisme. Les doses prescrites par Pen sont symboliques : 7 pilules par dose pour les hommes, 6 pour les femmes (d'après les livres de sorcellerie sino-annamite, l'homme possède 7 « esprits »,

la femme 9 « esprits »; contre la rage, certains guérisseurs prescrivent aux hommes de prendre 7 œufs et 7 boules de riz, et aux femmes 9 œufs et 9 boules de riz). Certains aliments défendus par Pen tels que les crustacés, les viandes de bœuf et de buffle, le riz gluant, ont dans le milieu annamite, et probablement cambodgien aussi, la réputation de favoriser les inflammations et de provoquer la cicatrisation vicieuse des plaies. Si Pen avait obtenu de nombreuses « guérisons » et avait pu même diriger une sorte de léproserie, c'est probablement parce qu'il inspirait confiance à ses malades.

PROCÉDÉ A L'HUILE CHAULMOOGRA

L'huile de chaulmoogra est solide à la température ordinaire c'est-à-dire au-dessous de 25° . Elle a cependant une consistance variable suivant les échantillons. Liquéfiée, elle rappelle l'huile d'olive par son aspect si elle a été préparée avec soin et conservée à l'abri de la lumière; autrement, elle est d'un jaune chamois. Elle renferme les acides gras chaulmogriques $C^{18} H^{32} O^2$ et hydnocarpique $C^{16} H^{28} O^2$, à noyau pentagonal avec C asymétrique, ce qui fait qu'elle dévie à droite le plan de polarisation de la lumière. Cette propriété permet de la distinguer de l'huile de *gynocardia odorata*, inactive à la lumière polarisée. Elle a une odeur désagréable, une saveur de beurre rance. Quand l'huile est solide, il est nécessaire de la liquéfier au bain-marie avant l'emploi.

L'huile de chaulmoogra a été employée en ingestion, en

lavement, en injections sous-cutanées, intramusculaires et même intraveineuses.

Per os X à C C C gouttes, ou mieux 3-6 capsules de 0,15 centigrammes par jour.

Cette médication provoque généralement immédiatement ou au bout de quelques jours une répugnance invincible. Le médicament à peine avalé sous la surveillance de l'infirmier est régurgité. Ou bien il se produit des troubles digestifs, crampes d'estomac, vomissements, diarrhée profuse. Stevenel a trouvé que dans ce cas, l'examen des selles montre qu'une grande partie de l'huile traverse le tube digestif sans être absorbée.

Brocq préconise l'adjonction du régime lacté absolu pour faire tolérer les hautes doses d'huile de chaulmoogra; mais les troubles digestifs peuvent apparaître malgré le régime lacté (Gougerot).

Nous pensons que dans une maladie chronique comme la lèpre qui présente plus d'un point de ressemblance avec la tuberculose, il vaut mieux instituer aux malades un régime reconstituant comme celui de Ferrier à prédominance des albuminoïdes qu'un régime lacté qui risque de donner lieu à des fermentations acides nuisibles (Ferrier).

LES LAVEMENTS (Danlos) avec une émulsion d'huile dans du lait ne sont pas sans inconvénients surtout quand il s'agit de malades des lèproseries.

• LES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES ET INTRA-MUSCULAIRES

(Jeanselme, Raynaud, Hallopeau, Tourtoulis Bey, Kensuké Mitsuda, Robineau) sont difficiles à pratiquer en raison de la consistance de l'huile. Elles donnent lieu à une induration persistante de la région, à la formation de nodosités dures, véritables kystes à contenu huileux qui s'abcèdent quelquefois.

Le danger le plus à craindre est l'embolie graisseuse qu'on observe parfois après une injection intra-musculaire malgré la précaution qu'on a pris de voir si des gouttes de sang apparaissent au pavillon de l'aiguille avant d'y adapter la seringue. Le malade est alors pris d'une toux violente, de suffocation, de gêne extrême de la respiration avec cyanose de la face. Ces accidents ont été parfois mortels (Stevenel).

Les seules préparations acceptables sont les associations d'huile de chaulmoogra et d'eucalyptol :

Huile de chaulmoogra 70 cc.

Eucalyptol 30 cc.

(Brocq, Pomaret).

Injections intra-musculaires : 1-5 cc., 2-3 fois par semaine.

ou : Aiouni (h. de chaulm liquéfiée par addition

d'huile d'olive).... 60 cc

Eucalyptol..... 40 cc

(M. Robineau)

Malgré les inconvénients que nous avons cités, les injections intra-musculaires ou sous-cutanées ont donné de bons résultats à de nombreux médecins. Mais les méthodes précédentes doivent à l'heure actuelle céder la place à des traite-

ments plus actifs que nous étudierons plus loin et qui sont beaucoup plus facilement acceptés par les malades parce qu'ils comportent beaucoup moins d'inconvénients.

Aux îles Fidji, Hooper injecte aux lèpreux quotidiennement par voie intra-veineuse l'une ou l'autre des solutions suivantes à la dose de $\frac{1}{2}$ cc. par injection :

1	{	iode	1 gr.
		éthér	250
		huile de chaulmoogra	750
2	{	acide phénique	10
		éthér	250
		huile de chaulmoogra	750

Immédiatement après l'injection, le malade est pris d'une toux opiniâtre, coqueluchoïde et de maux de tête violents. En dix minutes, la température monte à 39°5 et persiste pendant deux-trois heures (M. Robineau). Cette pratique est à abandonner.

Nous verrons que Varham en réalisant une émulsion pseudo-colloïdale d'huile de chaulmoogra injectable par voie veineuse a marqué un grand progrès dans le traitement de la lèpre.

PROCÉDÉ DE VARHAM A LA COLLOBIASE DE CHAULMOOGRA

En janvier 1916, Brocq présenta à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris une émulsion d'huile de chaulmoogra injectable par voie veineuse, préparée par Varham.

Cette émulsion est caractérisée par une grande finesse des grains rappelant les dimensions des grains colloïdaux. Cette division extrême des particules huileuses rend possible l'introduction de l'huile de chaulmoogra dans les veines et multiplierait la surface agissante de ces particules.

Préparation. — Un mélange d'huile de chaulmoogra et de solution de gomme arabique, soumis à la dessiccation dans le vide puis à une porphyrisation prolongée est remise ensuite en suspension dans le volume de liquide initial. L'émulsion est stérilisée à 110°. Elle contient 0 gr. 00072 d'huile par cc.

Essais physiologiques. — En injection intra-veineuse, la dose toxique pour le lapin et le chien est de 0 gr. 0004 par kilo d'animal produit une forte hypotension, de 0 gr. 0001 une hypotension encore nette, de 0 gr. 00002 une hypotension nulle ou très faible. Quelques minutes après l'injection, il se produit une hypertension légère. La respiration est légèrement ralentie pendant les 2-3 minutes qui suivent l'injection. La sécrétion urinaire n'est en rien modifiée (Varham).

Technique. — A) de Varham :

1° Injections intra-veineuses : première injection, 1/4 cc. Augmenter de 1/10 cc. à chaque injection suivante jusqu'à atteindre 2 cc. Maintenir cette dose jusqu'à la 20^e injection. Puis, remplacer les injections intra-veineuses par des injections sous-cutanées. La dose de 2 cc. correspondant à 0 gr. 00144 d'huile, serait pour un homme de 70 kilos le 1/20^e de la dose toxique.

2° Injections sous-cutanées : commencer par 1 cc. Augmenter de $\frac{1}{2}$ ou 1 cc. jusqu'à atteindre 5 cc. Rester à cette dose jusqu'à la 20^e injection. Reprendre ensuite les injections intra-veineuses. Alternier les deux traitements.

Les injections sous-cutanées ou intra-veineuses se font tous les deux jours.

B) de R. Montel (de Saïgon).

Injections intra-musculaires pratiquées tous les deux jours en commençant par $\frac{1}{2}$ cc. puis en élevant progressivement la dose à 1 cc., 2 cc. puis 4 cc. Faire une série de 24 injections de 2 ou 4 cc. par trimestre (soit 48 jours de traitement par trimestre). Continuer le traitement pendant des années.

Résultats. — Montel a obtenu par des injections intra-musculaires de collobiase des « guérisons » cliniques durables (6-10 ans) des cas pris au début, et par des injections alternativement intra-musculaires et intra-veineuses des améliorations notables des cas généralisés.

Avantages. — En injections intra-veineuses, aucune réaction générale. En injections intra-musculaires : pas d'accident, ni d'incident, douleur en éclair pendant l'injection cessant immédiatement sans laisser de sensations désagréables (R. Montel).

Inconvénients. — La dose d'huile de chaulmoogra injectée est faible : 0 gr. 00288 d'huile par injection de 4 cc.

Le traitement par la collobiase de chaulmoogra n'est pas

un traitement intensif. Le but de R. Montel en adoptant l'émulsion de Varham est « l'imprégnation constante de l'organisme pendant une durée illimitée par l'huile de chaulmoogra ». Montel n'emploie la voie veineuse que dans les cas relativement avancés (lèpre en voie de généralisation, lèpre généralisée). Ayant vu apparaître des lésions lépreuses nouvelles (papules tuberculoïdes) après les premières injections intra-veineuses, il pense que ces injections favorisait l'essaimage des bacilles dans la circulation et leur fixation en d'autres endroits amenant de nouvelles lésions. Nous verrons l'explication que donne Rogers de ces réactions quand nous étudierons les savons de chaulmoogra.

Le procédé de Varham conviendrait à des formes de lèpre à évolution lente et relativement bénigne, telles qu'on observe par exemple dans les pays où la maladie n'est pas endémique.

Quand il s'agit de formes à évolution rapide ou à tendance aux ulcérations et aux mutilations graves, avec abondante émission de bacilles par les mucosités organiques et par les ulcérations, formes qu'on rencontre couramment dans les lèproseries des pays chauds (Indes, Indochine), le procédé de Varham devra céder la place à un traitement plus intensif : l'injection intra-veineuse de savon total de chaulmoogra.

De même quand on veut enrayer le mal dès son début, on aura recours au traitement intensif.

Un autre inconvénient est que l'émulsion de Varham devient rapidement trouble dans les pays chauds et donne des signes de décomposition (Robineau).

PROCÉDÉ DE HOLLMANN-DEAN AUX ÉTHERS ÉTHYLIQUES DE CHAULMOOGRA

En 1916, Hollmann et Dean firent entrer dans la thérapeutique contre la lèpre les extraits éthérés iodés d'huile de chaulmoogra.

Préparation. — On fait chauffer sous pression un mélange d'huile de chaulmoogra et d'un excès de soude hydratée de manière à obtenir une saponification complète des acides gras contenu dans l'huile. Le savon obtenu est dissous dans l'eau chaude acidulée par HCl. Les acides gras formés sont soumis à un lavage répété à l'eau chaude jusqu'à disparition complète de toute trace de HCl et de chlorure, puis mis à sécher sur un filtre à la température de l'eau bouillante. Après plusieurs heures, il reste sur le filtre les acides gras à l'état de fusion huileuse. Ils sont dissous dans un excès d'alcool absolu, puis le mélange que traverse un courant de gaz chlorhydrique sec est soumis à l'ébullition pendant une demi-heure. L'addition d'une grande quantité d'eau bouillante amène la séparation des éthers éthyliques à l'état de couche huileuse surnageante. A cette matière huileuse soumise à des lavages répétés pour éliminer toute trace d'alcool et de HCl, on ajoute 2 % d'iode. On a un produit vert noir.

Les éthers éthyliques de chaulmoogra contiennent 97,5 % d'acides gras totaux. On emploie aussi les éthyl-éthers non iodés.

Technique. — Injection intra-fessière, une fois par semaine, en commençant par 1 cc. et en augmentant progressivement la dose jusqu'à un maximum de 4-5 cc. pour les adultes.

Dans les cas très rebelles, injection directe dans les nodules lépreux.

Résultats. — Le traitement par les éthers éthyliques de chaulmoogra améliorent assez rapidement les malades. Sur 26 malades traités par Dean de 1916 à 1918, en Hawaï, 23 ont pu être libérés en 1918. Les essais dans les lèproseries de Vân-Môn, Qua-Cam, Liêu-Xa (Tonkin) ont montré l'efficacité du médicament. Le procédé de Hollmann-Dean est un des procédés de traitement intensif de la lèpre.

Mais les injections d'éthyl-éthers provoquent des réactions violentes qui sont de trois ordres :

1° *Locales* : douleur extrêmement vive persistant pendant plusieurs jours, pouvant réapparaître au niveau de la première injection alors qu'elle a entièrement disparu quand on en pratique une nouvelle à un endroit différent; induration pouvant persister pendant longtemps si bien qu'il devient parfois difficile de trouver une partie où faire une nouvelle injection.

2° *Lésionnelles* : gonflement, rougeur, douleur au niveau

des lépromes cutanés. Au microscope : forte immigration de polynucléaires, pas de nécrose véritable, pas de cellules géantes, pas de ramollissement suivi de destruction épidermique ; les globies entrent en dissolution, les bacilles deviennent granuleux.

3° *Générales* : fièvre commençant 4 à 6 heures après l'injection, de moyenne intensité, mais pouvant parfois atteindre 50° avec frissons, durant 24 heures, rarement 48 heures ; vertiges, nausées, vomissements, céphalée intense plus ou moins persistante, courbature, accès de toux, fatigue générale, dépression cardiaque, parfois syncope. Cette réaction générale apparaît après la première injection. Après la deuxième, elle est moins pénible ou même parfois nulle. Mais il y a des malades qui présentent une réaction intense à chaque injection. Sur 10 % des malades, la fièvre s'accompagne d'éruption de macules rouges. Le docteur Lie signale que dans plusieurs cas il y a un affaiblissement de la vue qui s'améliore quelque temps après interruption du traitement, mais qui inquiète fort les malades. Parfois, on a observé des symptômes de kératite et d'iridocyclite rappelant la kératite interstitielle syphilitique.

Ces réactions pénibles survenant après les premières injections impressionnent beaucoup les malades et peuvent s'opposer à la continuation du traitement. En Indochine, il y eut des évasions de malades des lèproseries. Certains malades n'hésitèrent pas à attribuer le traitement à une malveillance

de l'administration. Il est évident que dans ces conditions il est impossible de généraliser l'application du procédé de Hollmann et Dean.

PROCÉDÉ DE NOC-STEVENEL

Noc et Stevenel en 1917, puis Lamoureux ont utilisé dans le traitement de la lèpre en injections intra-veineuses l'huile de chaulmoogra à l'état d'émulsion dans une solution de savon préparé par neutralisation de l'huile.

Préparation. — Sur l'huile de chaulmoogra préalablement homogénéisée par battage, on verse, en agitant l'huile, goutte à goutte une solution normale de soude jusqu'à obtention d'une crème consistante d'aspect de la sauce mayonnaise. Puis, on verse progressivement sur cette crème de l'eau distillée en quantité déterminée. Ensuite on y ajoute de nouveau goutte à goutte la solution normale de soude jusqu'à ce que la solution commence à bleuir légèrement le papier rouge de tournesol. Pendant toute la durée de l'opération, on agite violemment le liquide de manière que l'émulsion soit d'une finesse telle que le diamètre des globules graisseux examinés au microscope ne dépasse pas beaucoup celui des hématies de l'homme. S'il se trouve quelques globules gras trop gros, on s'en débarrasse par filtration sur papier filtre ordinaire mouillé. Répartie en ampoules de 5-10 cc., l'émulsion est stérilisée à 110° à l'autoclave. Au repos, on peut voir apparaître une fine crème qui surnage. Il suffit d'agiter l'ampoule pour la faire disparaître sans que les grains soient modifiés.

Les émulsions de Noc et Stevenel contiennent 3,33 % et 40 % d'huile de chaulmoogra. Celles de Lamoureux renferment 3-6-12-25 % d'huile.

Lamoureux a injecté sans inconvénient par voie intra-veineuse au mouton l'émulsion à 25 % à raison de $\frac{1}{2}$ cc. par kilo de poids d'animal. Stévenel trouvant que l'injection de 1 cc. de l'émulsion à 40 % détermine la mort de l'animal par coagulation du sang dans les gros troncs veineux du cou, rejette cette émulsion.

Technique. — A) de Noc-Stévenel : émulsion à 3,33 % :

1° Ingestion de deux cuillerées à bouche par jour ;

2° Injections sous-cutanées ou intra-musculaires, 5 cc.

3° Injections intraveineuses, 5 à 20 cc.

B) de Lamoureux.

1° Ingestion : 1 à 2 verres à Bordeaux par jour de l'émulsion à 6-12-25 % ;

2° Injections intraveineuses : 2 ou 3 injections par semaine, dose progressivement croissante en commençant par 5 cc. de l'émulsion à 3 %, pour arriver à 30 cc. de cette émulsion ou à 8 cc. 5 de l'émulsion à 12 % (chiffres que Lamoureux n'a pas dépassés).

Résultats. — L'huile de chaulmoogra en suspension dans une solution de savon serait facilement tolérée par le tube digestif, ce qui permettrait de faire ingérer aux malades pendant longtemps sans interruption des quantités considérables

de médicaments (plus de 10 gr. d'huile pure par jour). Les injections intraveineuses, beaucoup plus actives, constituent une méthode de traitement intensif de la lèpre puisque Lamoureux est arrivé à injecter aux malades jusqu'à 30 cc. de l'émulsion à 3 % et 8 cc. 5 de l'émulsion à 12 %, ce qui correspond à peu près à 1 cc. d'huile pure.

Après les premières injections, il se produit des phénomènes inflammatoires (douleur, congestion intense) au niveau des lépromes, puis ces lésions régressent dès les premiers mois; la sensibilité réapparaît aux endroits anesthésiés; l'état général s'améliore et le poids augmente.

Inconvénients. — Le procédé de Noc et Stevenel serait excellent sans les phénomènes réactionnels assez alarmants signalés par Lamoureux et apparaissant après les injections intra-veineuses.

Ces réactions sont de deux sortes :

1° Précoces, menaçantes, survenant immédiatement après l'injection et rappelant la crise nitritoïde observée après les injections intraveineuses d'arsénobenzol (Réaction nitritoïde précoce), immédiatement après l'injection : pâleur de la face, angoisse précordiale, petitesse et ralentissement du pouls, arrêt de la respiration, rachialgie violente.

Trente secondes après : rougeur vultueuse de la face, pouls bondissant et accéléré, respiration ample et profonde.

Durée de la crise : moins de deux minutes.

2° Tardives : survenant 3-4 heures après l'injection

(Réaction tardive fébrile, rappelant un accès franc paludéen) : ascension thermique à 39°-40°, grands frissons; céphalalgie, rachialgie violente; puis détente après crise sudorale.

Prophylaxie de la crise nitritoïde : Lamoureux a observé que la réaction nitritoïde précoce peut apparaître tantôt dès les premières injections si la dose est d'emblée forte, tantôt à la reprise du traitement après une interruption plus ou moins prolongée avec des doses minimales comme si l'organisme a été sensibilisé vis-à-vis du médicament par les injections antérieures. Pour éviter la réaction nitritoïde, Lamoureux préconise :

1° Les injections de doses progressives;

2° L'adjonction au médicament injecté, à chaque augmentation de dose de III à V gouttes d'une solution d'adrénaline au 1/1000°;

3° Les injections intra-veineuses en deux temps selon le procédé des injections vaccinales anti-anaphylactiques (1.4 cc., puis un quart d'heure après le reste de la dose).

La méthode de Lamoureux a donné de bons résultats. Cependant la possibilité d'accidents graves rend difficile la généralisation de son emploi. Quant à l'adjonction d'adrénaline au médicament à introduire dans les veines, nous ne croyons pas qu'elle soit sans inconvénient. N'est-il pas préférable de pratiquer avant l'injection intra-veineuse de l'émulsion de Stevenel une injection intra-musculaire de 1 mmgr. d'adrénaline ?

PROCÉDÉ DE LÉONARD ROGERS AU GYNOCARDATE DE SOUDE

En 1915, Léonard Rogers utilisa pour la première fois en injection intraveineuse une solution de savon total d'huile de chaulmoogra qu'il fit préparer par le laboratoire du Calcutta medical college. Par la méthode de cristallisation fractionnée, il obtint l'acide hydnocarpique qui lui donna l'hydnocarpate de soude qui serait le produit le plus actif et le plus soluble extrait de l'huile de chaulmoogra. Mais le fractionnement ayant coûté, il en revint aux savons totaux.

La formule de la solution de Rogers est la suivante :

Gynocardate de soude ...	3 gr.
Phénol	0,5
Citrate de soude	0,5
Eau distillée q. s. p.	100

En saturant les acides gras par la soude molécule à molécule, on obtient un produit donnant une solution très alcaline dont le pH est égal à 8,9. Aussi le phénol est ajouté pour neutraliser l'alcalinité de la solution. Pour L. Rogers, la solution de gynocardate de soude serait deux cents fois moins toxique pour le lapin que l'émulsion de Varham. Il a injecté cette solution à la dose de 0 cc. 5 à 5 cc. tous les trois jours.

Effets de médicament :

En injection sous-cutanée et intramusculaire, la solution de Rogers se montre très irritante pour les tissus.

En injection intraveineuse, elle provoque :

1° Une réaction locale : la sclérose veineuse par irritation de l'endothélium vasculaire ;

2° Des réactions au niveau des lésions lépreuses : gonflement douloureux, ramolissement des nodules lépreux, puis leur régression progressive et leur disparition en six mois à un an. Au microscope : fragmentation des bacilles lépreux en un grand nombre de granules acido-résistants, puis finalement disparition des bacilles ; parfois apparition de nouvelles lésions contenant peu de bacilles et qui régressent dans la suite rapidement ;

3° Une réaction générale fébrile : vertige ; fièvre de longue durée (un mois et plus) avec grande faiblesse générale précédant la disparition totale de toutes les lésions en six mois (même avec de faibles doses), ou bien : fièvres courtes et légères suivies de disparition graduelle des lésions en six mois à un an.

Pour Rogers, ces phénomènes réactionnels généraux ou lésionnels sont dus à la destruction des bacilles et à la mise en liberté des antigènes intra-cellulaires capables de conférer à l'organisme une immunité relative.

Les nouvelles lésions apparues au cours du traitement et qui présentent le caractère de contenir des bacilles dégénérés et de régresser rapidement sont dues à des phénomènes inflammatoires réactionnels autour des amas de bacilles qui n'ont pas encore été assez importants pour produire des

lésions perceptibles. Ces réactions ont pour résultat de détruire ce qui deviendrait de nouvelles lésions actives fourmillant de bacilles.

Il est à remarquer que ces réactions ne sont pas spéciales au traitement par le gynocardate de soude. Elles ont été signalées à propos des traitements par les éthers éthyliques de chaulmoogra, par l'émulsion de Stevenel, par l'émulsion de Varham et même par les graines de chaulmoogra torréfiées. Les symptômes de kératite et d'irido-cyclite observés par Lie après les injections d'éthers de chaulmoogra seraient des phénomènes du même ordre.

Le grand inconvénient de la méthode de L. Rogers est l'oblitération des veines par sclérose et l'impossibilité au bout de quelque temps de continuer le traitement.

La voie intra-musculaire et sous-cutanée est peu praticable à cause de l'action irritante du médicament.

Peirier qui a préparé la solution de Rogers l'a trouvée trop alcaline; il rejette le phénol qui serait dangereux à manier en injection intra-veineuse.

Rogers, puis Muir (Calcutta) a entrepris des essais avec des savons extraits d'autres huiles. Le morhuate, le sojate de soude (Rogers), les savons d'huile d'olive et d'huile de lin (Muir) ont paru donner de bons résultats. Mais les savons de chaulmoogras restent encore, à l'heure actuelle, les plus actifs des médicaments contre la maladie de Hansen.

PROCÉDÉ DE L. BCEZ, J. GUILLERM, H. MARNEFFE.

Des médecins (Gougerot) ont conseillé de faire absorber aux malades dans l'intervalle des cures d'huile de chaulmoogra en injections intramusculaires des capsules d'acide gynocardique ou des pilules de gynocardate de soude ou de magnésie.

Boez, Guillerm et Marneffe (Institut Pasteur de Saïgon) ayant observé chez le lapin et le cobaye que l'ingestion d'une certaine quantité d'huile de chaulmoogra provoque des troubles graves (convulsions, polypnée, dilatation pupillaire, exagération de réflexes, hoquet) aboutissant à la mort de l'animal, alors que l'injection sous-cutanée d'une quantité supérieure (double, quadruple) d'huile ne provoque pas de trouble appréciable, ont conclu que le médicament est absorbé plus facilement par voie digestive. Ils ont préparé un savon total avec l'huile extraite des graines du Kré-bao du Cambodge (*hydnocarpus anthelminthica*), selon la méthode de Dalican, en versant sur l'huile chauffée à 120° un mélange d'alcool et de lessive de soude et en agitant constamment. Ils ont obtenu à la fin de l'opération une masse pilulaire qu'ils ont divisé en pilules soigneusement kératinisées renfermant 0 gr. 30 de savon total, ce qui correspond environ à 0 gr. 15 d'acides gras.

Technique. — Il faut tâter d'abord la susceptibilité du malade en donnant quatre pilules par jour en deux fois aux

repas. Puis, on augmente progressivement la dose jusqu'à 10-12 et même 20 pilules par jour (6 gr. de savon correspondant à 2 gr. 80 d'acides gras ou 3 gr. 10 d'huile de chaulmoogra ou 3 cc. d'éther éthylique.

Résultats. — Ce traitement a donné aux auteurs, à Souchard, Roton, des cas d'amélioration notable (diminution ou disparition des taches érythémateuses, affaissement des tubercules, retour de la sensibilité, de la perméabilité nasale) Mais elle provoque souvent, surtout au début du traitement, des symptômes d'intolérance : nausées, vomissements postprandiaux, diarrhée légère. R. Montel estime que les pilules sont mal tolérées dans 50 % des cas.

L'administration per os de pilules de savons total de Krébao ne saurait constituer à elle seule tout le traitement. Elle sera, si elle est tolérée, avantageusement associée aux injections de savons préparés selon le procédé de Peirier, que nous étudierons plus loin.

PROCÉDÉ DE RAYMOND-PEIRIER

La lèpre est une maladie qui exige un traitement de longue haleine. Généralement, au bout de quelque temps, les malades, las de recevoir des injections douloureuses et provoquant des réactions désagréables, perdent leur confiance aux médicaments.

En Indochine, il y a beaucoup de paysans malades qui

viennent à l'hôpital demander leur internement dans les léproseries; d'autres, déjà libérés par absence de lésions contagieuses, réclament leur réadmission. Ils préfèrent rester dans ces colonies agricoles (Qua-Cam. Lieu-Xa au Tonkin, Cu-lao-rong en Cochinchine), où ils mènent une existence sans entraves, dégagée de soucis matériels, que de retourner dans leur village où, à cause de leur aspect, ils ne peuvent trouver un emploi et gagner leur vie.

Cette circonstance devrait favoriser le succès du traitement. Malheureusement, en raison des douleurs et des réactions que provoquent les injections d'huile ou d'éthers éthyliques de chaulmoogra, il y eut fréquemment des évasions intermittentes de malades, surtout les moins atteints, c'est-à-dire justement ceux qui ont le plus de chance de bénéficier du traitement. Ceux-ci disparaissent de la léproserie pendant un temps plus ou moins long (des mois, des années) pour y revenir ensuite, porteurs de lésions plus avancées.

Il en résulte que malgré l'activité incontestable de l'huile de chaulmoogra et des éthyl-éthers, les résultats n'ont pas été bien encourageants avec ces préparations.

A l'hôpital et dans les léproseries, quand on a mis les malades en possession des médicaments à prendre dans la journée par voie buccale (capsules d'huile, pilules de Boez-Guillerm-Marneffe), il est encore nécessaire de les surveiller, de leur faire avaler ces médicaments devant le médecin ou l'infirmier, sans quoi on peut être presque sûr qu'ils ne seront

pas pris, même s'ils n'ont provoqué que des phénomènes d'intolérance insignifiants.

En 1931, le Docteur de Raymond, directeur local de la Santé au Tonkin, présenta à la Société médico-chirurgicale de l'Indochine une solution de savon total de chaulmoogra préparée sur sa demande par M. Peirier, professeur à l'Ecole de Pharmacie de Hanoï.

Cette solution est injectable par voie sous-cutanée, intramusculaire et intra-veineuse.

Nous avons vu précédemment que dès 1915, L. Rogers a employé en injection intraveineuse un savon total de *hydnocarpus wrightiana*, désigné par lui sous le nom de gynocardate de soude.

Le but de Peirier est d'obtenir une solution présentant les caractères suivants :

1° Avoir un pH aussi voisin que possible du pH du sérum sanguin ;

2° Être iso ou légèrement hypertonique et dépourvu d'action hémolysante ;

3° Être claire, c'est-à-dire ne pas contenir de précipité d'acides gras ;

4° Être suffisamment riche en principes actifs, c'est-à-dire conserver après filtration la totalité du savon dissous.

Après de patientes recherches, des expériences sur le lapin, des essais d'hémolyse *in-vitro*, Peirier s'est arrêté à la formule suivante :

Chaulmoograte de soude saturé au 3/4 ..	10 gr.
Saccharose	47
Antipyrine	25
Eau distillée	1000

Le chaulmoograte de soude (mélange de chaulmoograte, hydnocarpate et palmitate de soude) saturé au trois quarts est obtenu en combinant 28 grammes d'acides gras totaux à 3 grammes de soude caustique en solution alcoolique, puis en évaporant l'alcool. L'antipyrine sert à favoriser la dissolution du savon; le saccharose à maintenir la clarté de la solution.

La dissolution se fait à douce chaleur, le filtrage par essorage à la trompe sur entonnoir de Buchner, la stérilisation des ampoules par tyndallisation à 80° pendant trois jours (une heure par jour).

Cette solution possède un pH = 7,8 au potentiomètre.

En injection intra-veineuse dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin à la dose de 2-3 puis 4 centigr. pendant quatre jours de suite, elle est bien supportée par l'animal.

Le Docteur de Raymond ayant demandé des solutions plus concentrées pour pouvoir espacer les injections, M. Peirier prépare les solutions suivantes :

Chaulmoograte de soude saturé au 3/4 ..	30 gr.
Antipyrine	28
1 } Saccharose	51
1 } Eau distillée q. s. p.	1000

contenant 0,30 centigr. de savon par ampoule de 10 cc.

	Chaulmoograte de soude saturé au 3/4 ..	50 gr.
2	Antipyrine	25
	Saccharose	47
	Eau q. s. p.	1000

contenant 0,50 centigr. de savon par ampoule de 10 cc.

Le pH de ces solutions est 8.

Leur abaissement du point de congélation est 0,61.

Technique. — Pratiquer : 2-3 injections par semaine ; 6 cures mensuelles dans l'année, ou bien :

Trois séries de 20 injections séparées par une période de repos d'un mois, pendant laquelle le chaulmoograte de soude (savon total) est administré sous forme de pilules (quatre par jour).

Résultats. — La solution de chaulmoograte de soude (ou chaulmool-sérum) que nous avons injectée aux malades sous la direction de M. le Docteur de Raymond à la dose de 0,50 centigrammes de savon chaque fois par voie intra-veineuse, n'a jamais occasionné de phénomènes généraux comme ceux qui surviennent après les injections de gynocardate de soude de Rogers, d'éthers éthyliques de Hollmann ou de l'émulsion de Stevenel. Nous n'avons pas observé de fièvre, de céphalée, de courbature, de nausées, de vomissements, de dépression cardiaque, de troubles visuels, de réactions nitritoïdes, signalés par différents médecins dans les traitements par les produits précédents.

Est-ce que l'antipyrine, ajoutée au savon dans la solution de Périer, agit en supprimant les élévations thermiques ? Les phénomènes généraux observés après les injections de gynocardate de soude seraient-ils dus à l'alcalinité de la solution de Rogers, au phénol qui y est contenu ? Le mode de préparation du savon jouerait-il un rôle ? Nous ne le savons pas. Toujours est-il que la solution de Périer, qui contient plus de principe actif que celle de Rogers, a été parfaitement tolérée par les malades dont certains ont accusé même, dans les jours qui suivent les premières injections, une sorte d'euphorie qui leur a fait considérer le médicament comme un puissant tonique.

Les résultats ont été encourageants. Les observations montrent que assez rapidement, les ulcérations lépreuses se cicatrisent, les maux perforants se ferment ; les lépromes, les placards érythémateux disparaissent, la sensibilité reparait, le masque léonin s'atténue.

Les phénomènes réactionnels au niveau des lésions, l'apparition de lésions nouvelles qui régressent rapidement peuvent précéder la rétrocession des symptômes, comme dans le traitement par les éthyl-éthers et par le gynocardate de Rogers.

La méthode de Raymond-Périer est donc actuellement celle qui doit réaliser le maximum de chance de succès.

Cependant les injections intra-veineuses de savons présentent l'inconvénient de provoquer la sclérose des veines ponctionnées au bout d'une dizaine d'injections environ.

Pour atténuer cet inconvénient, il convient de varier le plus possible les points ponctionnés et de pousser l'injection aussi lentement que possible de manière que le liquide qui a le temps de se diluer dans le sang n'irrite pas trop l'endo-veine. D'autre part, les injections intra-veineuses peuvent être impossible chez des malades à veines superficielles, peu visibles ou chez les femmes.

Quand l'injection intra-veineuse est impraticable pour une raison ou pour une autre, on peut recourir à la voie sous-cutanée ou mieux intra-musculaire.

La solution de Périer, administrée par ces voies, est tolérée « comme toute injection de sérum de même volume » (de Raymond). Elle ne provoque ni rougeur, ni empâtement et ne laisse aucune trace.

C'est encore là un grand avantage du procédé de Raymond-Périer sur celui de L. Rogers.

Observations

Malades traités par l'émulsion de Varham (R. Montel)

OBERVATION I

Ch..., fille européenne, née en Cochinchine, vue en 1915 par Montel.

A 7 ans (en 1915), présente au membre supérieur du côté droit :

Atrophie des muscles de l'éminence thénar et des deux premiers espaces interosseux ;

Nerf cubital augmenté de volume, moniliforme ;

Lépride en nappe allongée sur tout le bord cubital du bras, de l'avant-bras empiétant sur la face postérieure, à centre légèrement achromique, à bordure en relief, serpigineuse, rougeâtre, par place cuivrée ;

Troubles sensitifs : au niveau de la lésion cutanée, sensibilité à la piqure abolie, sensibilité tactile et thermique intacte ; à l'avant-bras : douleur névralgique marquée.

Recherche du b. de Hansen : dans le mucus nasal, négative, dans la biopsie de la bordure de la lépride, positive.

Après six ans de traitement :

Disparition de : léprides, troubles sensitifs, douleur, névrite ; persistance de l'atrophie musculaire.

A 23 ans (1931) c'est-à-dire dix ans après la cessation du traitement : aucun traitement et aucun symptôme surajouté pendant les dix années ; persistance de l'atrophie musculaire : pouce et index conservent la taille et la forme qu'ils avaient à l'âge de 7 ans.

Malade mariée. Deux enfants normaux.

OBSERVATION II

Thi G., fille métisse franco-annamite, née en Cochinchine, vue en 1922, par Montel.

A 16 ans (1922) : ulcération le long de la bordure cutanée de la matrice unguéale sur le côté radial du médus, de $\frac{1}{2}$ cm. de long sur 3 mm. de large, à bords à peine décollés, à surface rouge brunâtre, un peu bourgeonnante, non saignante, non suppurante, stationnaire depuis trois mois, insensible à la piqure.

Faisant suite à l'ulcération, à son angle proximal, en peau non ulcérée, 4-5 petites papules de la grosseur d'une tête d'épingle à un grain de mil, groupées sur une surface de 1 cm², couleur cuivrée, légèrement surélevée sur un fond de peau érythémateuse. A ce niveau, sensibilité à la piqure abolie.

Au premier espace interosseux, face dorsale de la main, s'étendant de la base du pli interdigital jusqu'au carpe, on sent un cordonnet dur, mobile, arrondi, moniliforme, sinueux,

gros comme un fort lacet de souliers qui serait un rameau du radial. Vive douleur en décharge électrique par pression ou choc à son niveau.

Kyste synovial à la face dorsale du carpe.

Douleur névralgique dans toute la main et surtout au niveau du cordonnet à la face dorsale.

Etat général excellent.

Recherche du B. de Hansen : dans mucus nasal, négative; dans tissu ulcéré, positive.

Traitement par la technique de R. Montel de 1923 à 1931 : 2 cc. par injection.

Après première série : cicatrisation complète de l'ulcération; après deuxième série : disparition des papules de la coloration cutanée, du kyste synovial; retour de la sensibilité dans les régions atteintes; diminution du volume du nerf.

Après troisième année : cordon nerveux imperceptible à la palpation; douleur au choc persiste au carpe seulement, très faible.

A 21 ans : sensibilité au choc au niveau du carpe disparue. Malade mariée; deux enfants normaux.

A 26 ans (1931) : cliniquement « guérie » depuis six ans.

OBSERVATION III

O..., enfant européen, né en Cochinchine, vu en janvier 1930 par Montel.

Maladie remonte à un an.

A dix ans (1^{er} janvier 1930) :

Vaste lépride à la face postérieure et au tiers supérieur de l'avant-bras, au coude, au tiers supérieur du bras droit, en nappe, à extension centrifuge, forme irrégulière; bordure serpigineuse, surélevée, émietée par places, de 2 mm. de large, rouge cuivrée. La surface cutanée circonscrite est légèrement achromique et insensible à la piqure. Sensibilité tactile et thermique intacte. Recherche de Bacille de Hansen négative (une seule recherche).

Traitement et incidents :

Premier traitement : méthode de Montel : voie intramusculaire. Après première injection de collobiase : apparition d'une lépride érythémateuse à bordure surélevée de 1 cm. $\frac{1}{2}$, de surface cuivrée, analgésique à la face postérieure de la jambe droite, à 10 cm. au-dessous du talon.

Pâlisement des lésions antérieures. Sensibilité reparait après le premier traitement.

Deuxième traitement : injection alternativement intra-fessière et intra-veineux de 4 cc. de collobiase; injection sous-cutanée et intra-dermique de 1 à 2 cc. d'une émulsion huileuse d'iodoforme au niveau de la lépride de la jambe droite (méthode de Diesing). Dès les premières injections intra-veineuses apparaissent au niveau et à 2 cm. en dedans du mamelon droit deux papules tuberculoïdes succulentes, cuivrées, insensibles à la piqure de la grosseur d'une petite lentille.

Traitement immédiat de ces lésions par injection de suspension d'iodoforme.

Résultats :

1^{er} novembre 1930 (après dix mois de traitement) : disparition de lépride du bras et de la jambe (4 injections d'iodoforme). Sensibilité encore atténuée en ces endroits. Affaïssement, arrêt des lésions du sein.

30 octobre 1931 (deux ans de traitement) : disparition des lésions au bras et à la jambe droite et d'anesthésie à leur niveau ; lésions du sein affaïssées, en partie décolorées, mais restent insensibles.

Pas de symptômes nouveaux.

OBSERVATION IV

R..., européen, 40 ans. Vu en février 1930, par Montel, habite en Cochinchine depuis seize ans.

Début en 1923 par une petite plaie (?) à la région cubitale de l'avant-bras gauche.

En janvier 1929 : éruptions de taches rouges cuivrées sur toute la surface cutanée. Traité pour syphilis sans résultat.

En janvier 1930 : facies léonin, face boursoufflée, de même oreilles : tubercules du lobule et du bord libre de la conque ; lépromes en nappe aux deux pommettes ; alopecies de la queue des sourcils ; injection des sclérotiques ;

Rhinite avec expulsion de croûtes sanguinolentes ;

Eruptions généralisées (thorax, ventre, membres) de ta-

ches nummulaires, érythémato-pigmentaires, confluentes, cuivrées au centre, rouges sombres à la périphérie, laissant entre elles de petites intervalles de peau saine.

Sur mains et pieds : peau épaissie, épiderme luisant.

Troubles sensitifs : sensibilité à la piqûre abolie aux jambes, cheville droite, mollets, lésions de la face ; sensibilités factile et thermique conservées ; douleur exquise au moindre contact ou frôlement des téguments. Recherche du bacille de Hansen : positive dans le mucus nasal (nombreux).

Traitement : Injections alternativement intra-musculaires et intra-veineuses de collobiase ; traitement récalcifiant par injection intra-veineuse de chlorure et de gluconate de Ca tous les 3-6 mois.

Résultats :

En mars 1930 : éruptions pâlisent, disparition de l'élément érythémateux faisant place à des macules brunâtres pigmentaires ;

En mars 1931 : facies léonin, lésions des oreilles disparues ; petites taches sombres à la place des macules brunâtres ; assouplissement progressif des pieds et des mains ; épiderme reste luisant ; diminution considérable des douleurs.

En septembre 1931 : en plus des injections de collobiase, le malade prend douze pilules de chaulmoograte de soude par jour pendant trois semaines, sans trouble digestif. Depuis décembre 1931 : traitement par les pilules.

« Aucune poussée nouvelle, aucun phénomène nouveau pendant les deux années de traitement ».

Malade traité par les pilules de savon total de chaulmoogra (Souchard-Roton)

E..., 43 ans, venue de France en Siam en 1914. Pendant treize ans, contact prolongé avec une femme atteinte de lèpre.

Rapatriée en 1930 pour dysentérie; séjour en France pendant dix-huit mois; les premiers symptômes de lèpre apparaissent pendant cette période.

En décembre 1930 : taches érythémateuses de la largeur d'une petite paume de la main, symétriques aux deux jambes; puis d'autres taches apparaissent à l'avant-bras, face dorsale des pieds, aux doigts des mains, au visage.

En juillet 1931 : insensibilité et diminution de force des 4^e et 5^e doigts de la main gauche.

Revient en Cochinchine en décembre 1931; à ce moment : larges papules cuivrées aux quatre membres et à la face, névrite moniliforme des deux cubitaux; anesthésie des deux derniers doigts de la main gauche; début de paralysie des interosseux gauches et d'effacement de l'éminence hypothénar gauche.

Recherche de bacille de Hansen dans mucus nasal, éléments papuleux de la face, négative (une seule fois).

Traitement par savons, préparés selon la technique de Boez, Guillerm, Marneffe, commencé en fin février 1932 : 4-16 pilules de 0,25 centigr. par jour, doses progressives. Cures de trois mois séparées par un mois de repos.

Incidents : dus au savon : nausées intermittentes, quel-

ques vomissements post-prandiaux ; diarrhée légère combattue par l'opium. Ces troubles diminuent par accoutumance dans la suite.

Résultats :

En fin juillet 1933 : seule subsiste une macule rose pâle au menton ; nerfs cubitiaux imperceptibles ; retour partiel de la sensibilité aux doigts de la main gauche ; les interosseux reprennent leur volume et leur tonicité normaux ; mouvements de préhension normaux. Etat général meilleur.

**Malades traités par des injections du savon total
de chaulmoogra (D^r Berret)**

(*Bull. Soc. Medico-Chir. de l'Indochine*, 1932)

OBSERVATION I

V. v. Truc, 30 ans, coolie à Lieu-Xa, entré à l'hôpital de Hai-duong, le 11 août 1931, vingt mois après le début de la maladie ; à ce moment :

Légère bouffissure de la face, épaissement des oreilles ;

Quelques placards érythémateux en relief sur la face antérieure du thorax et sur l'épaule droite ;

Taches achromiques ébauchées autour de l'ombilic et au dos ;

Troubles nerveux : anesthésie au niveau des placards érythémateux et aux membres inférieurs remontant à gauche jusqu'à mi-jambe, à droite jusqu'au genou ;

Steppage du pied droit ;

Aspect vernissé des extrémités inférieures, peau amincie, un peu craquelée, pieds violacés;

5^e orteil droit auto-mutilé avec une ficelle laissant une petite ulcération sur le bord inféro-externe du moignon;

Mal perforant sous l'avant-pied droit;

Ulcération de la dimension d'un sou à la face externe de la jambe gauche;

Recherche de bacille de Hansen, dans mucus nasal : positive.

Traitement : commencé le 14 octobre 1931.

Trois séries de vingt injections de 0,50 centigr. de chaulmoograte de soude, séparées par un mois de repos au minimum; quatre pilules de même médicament « per os » pendant les périodes de suspension des injections.

Incidents : Sclérose des veines et obligation de recourir aux injections intra-musculaires au bout de quelque temps.

Réactions inflammatoires au niveau des lésions; quelques ulcérations nouvelles.

Résultats : après première série : ulcérations nouvelles en voie de régression; état stationnaire des lésions anciennes.

Après deuxième série : disparition des ulcérations.

Après troisième série (15 août 1932) : disparition de : ulcérations, mal perforant, taches achromiques, placards érythémateux, aspect vernissé et beuâtre des téguments des membres inférieurs (persistance d'une légère ombre sur le dos du pied droit);

Retour de la sensibilité tactile, thermique et douloureuse partout ;

Facies normal.

Recherche de bacille de Hansen dans mucus nasal et sang, négative.

Donc : amélioration considérable sinon guérison après dix mois de traitement.

OBSERVATION II

Ph. v. Pha, 37 ans, maladie remonte à neuf ans, interné à la léproserie de Lieu-Xa par arrêté du 17 mai 1930 avec :

Diagnostic bactériologique positif (mucus nasal) et :

Symptômes : infiltration de la face ; oreilles ; quelques lépromes au visage ;

Taches achromiques, anesthésiques au tronc ;

Hypoesthésie cutanée aux bras, jambes, dos.

Atrophie des interosseux aux deux mains.

Le 26 octobre 1931 : facies léonin ;

Infiltration générale de la peau du corps qui est squameux ;

Placards érythémateux en relief, quelques petites nodosités ;

Deux plaies eczématisées sur le côté gauche du thorax ;

Anesthésie de la cuisse gauche, de la main et de l'avant-bras droit.

Traitement commencé le 26 octobre 1931.

Résultats : après première série de vingt injections : lésions ulcéreuses au thorax en voie de cicatrisation ; peau paraît en meilleur état ; après deuxième série de vingt piqûres : lésions ulcérées au thorax presque cicatrisées ; apparition de placards rouges intense sur le thorax et panaris à l'index droit (réaction) ; enfin lésions ulcéreuses au thorax cicatrisées.

Evasion le 6 mai 1932 ; réinternement le 5 novembre 1932 ;

A ce moment :

Disparition des lépromes, panaris, lésions ulcéreuses, masque léonin, squames cutanés. La contagiosité n'est plus à redouter ;

Retour de la sensibilité cutanée et du sens génésique ;

Le malade n'a subi aucun traitement durant six mois d'absence.

Donc : action du médicament progressive, à retardement.

Recherche de bacille de Hansen dans mucus nasal, négative ; dans le sang, négative ; dans la peau, positive.

OBERVATION III

Ng. v. Thinh, 24 ans, maladie remonte à huit neuf ans, interné à Lieu-Xa en juin 1925 (malade avait seize ans).

Le 26 octobre 1931 :

Peau squameuse, infiltrée surtout à la partie inférieure du corps, à partir de la ceinture ; taches achromiques au-des-

sus ; anesthésie sur toute l'étendue des lésions ; petit mal perforant sous la base du gros orteil droit.

Traitement commencé le 26 octobre 1931 :

Résultats :

Après première série : meilleur état de la peau ; ulcération plantaire presque fermée ;

Après deuxième série : petit mal perforant persiste ;

Après troisième série : mal perforant persiste, de même anesthésie et taches achromiques.

Suspension du traitement depuis le 16 octobre 1932.

Le 14 novembre 1932 :

Disparition des squames, infiltrations cutanées, taches achromiques, mal perforant.

Persistance de quelques petites ulcérations aux fesses.

OBSERVATION IV

Ng. thi Mên, 23 ans, maladie remonte à douze ans, inter-née en novembre 1922.

Le 26 octobre 1931 :

Infiltration généralisée de la peau, facies léonin, pieds hypertrophiés avec ulcérations diffuses, croûteuses sur la face externe du pied gauche ;

Griffe du petit doigt de la main gauche ; ébauche de griffe à droite ;

Anesthésie étendue.

Traitement commencé le 26 octobre 1931.

Résultats : cicatrisation précoce des ulcères du pied gauche.

Le 14 novembre 1932 :

Ulcérations du pied complètement cicatrisées;

Persistance de l'épaississement des téguments, de l'aspect craquelé de l'épiderme aminci, de quelques placards maculo-papuleux sur certaines parties du corps.

III

Vue d'ensemble des résultats du traitement chaulmoogrique

Il est difficile d'apprécier l'action de la thérapeutique dans le traitement d'une maladie qui a pour caractère essentiel de procéder par poussées survenant à des intervalles irréguliers et suivies de périodes de rémissions plus ou moins durables. Cependant de nombreuses observations de malades traités par les produits dérivés des graines de chaulmoogras (*Taraktogenos* ou *Hydnocarpus*) permettent de penser que ces médicaments agissent en accélérant le mouvement de régression de la maladie et en empêchant l'apparition de nouvelles poussées, sinon définitivement, au moins pendant une période de durée plus longue que les rémissions habituellement constatées dans l'évolution naturelle de la maladie. Des malades ont pu, grâce à un traitement prolongé jouir pendant plusieurs années d'un état de santé équivalent à une guérison.

Dans les cas où le traitement est favorable, on constate cliniquement :

- 1° Une amélioration manifeste de l'état général telle que

le malade accuse une sensation de bien-être qu'il n'a pas coutume d'éprouver. Ce relèvement de l'état général peut être précoce et suivre les premières administrations de médicaments, ou précédé d'une période plus ou moins longue de réaction, après laquelle le malade sent renaître le sommeil et l'appétit ;

2° La sédation rapide des symptômes subjectifs, surtout des douleurs névralgiques le long des troncs nerveux ;

3° La rétrocession des symptômes nasaux permettant une respiration plus facile ;

4° L'amélioration progressive des lésions cutanées : les taches érythémateuses se décolorent ; les lépromes s'affaissent, ou s'ils sont ouverts, se cicatrisent en laissant une tache légèrement pigmentées. Nous savons que la régression de ces lésions peuvent être précédée de phénomènes inflammatoires réactionnels à leur niveau et même d'apparition de lésions nouvelles qui évoluent d'une manière bénigne ;

5° La cicatrisation des maux perforants ;

6° Le retour de la sensibilité au niveau des lésions (lépromes, taches pigmentaires ou achromiques) et des parties du corps anesthésiées ;

7° La tendance à l'assouplissement des griffes.

Les lésions mutilantes, les atrophies musculaires sont définitives, mais sont arrêtées dans leur évolution.

MODIFICATIONS HUMORALES.

Under Hill, Honey, Bogert, A. Boulay et M. Léger ont étudié l'élimination du calcium chez les lépreux. D'après Boulay et Léger, il y aurait au début de la maladie rétention de calcium par l'organisme qui réagit pour faire face à une hyperexcrétion qui s'établira peu à peu en augmentant d'une manière continue jusqu'à la période ultime. L'élimination du phosphore se ferait par décharges successives suivies de rétention transitoire. A la période de déminéralisation, cette élimination augmenterait en même temps que celle du calcium mais dans des proportions moindres. A la période de rétention calcique, la chaux serait éliminée sous forme de phosphate. A la période de l'hyperexcrétion continue de calcium, principalement par voie urinaire, la chaux serait éliminée sous forme de phosphate, mais aussi sous forme de combinaisons avec d'autres acides.

H. Marchand a montré d'autre part que chez les lépreux comme chez les syphilitiques, le taux de cholestérine sanguine diminue à mesure que la maladie se généralise. Boyd, Roy ont trouvé qu'à Calcutta, le taux de cholestérol du sang des indigènes en bonne santé est inférieur à celui des Européens et des Américains. Cette hypocholestérolémie serait liée à un régime déficitaire en graisse (riz, viande, légumes verts ou secs). Chez les lépreux, le taux de cholestérol est encore plus faible. D'après Girard et Woltz, l'hypocholestérolémie

existe seulement dans les formes tuberculeuses et mixtes (0 gr. 95 en moyenne) tandis que dans la forme nerveuse, le taux de cholestérol est normal (1 gr. 10 en moyenne). A. Marras a trouvé les mêmes résultats.

D'après M. Léger et A. Boulay, le traitement par le chaulmoogra fait augmenter le taux de cholestérine sanguine chez les malades en période de rétention calcique. On observe alors une amélioration.

Le dosage de la cholestérine sanguine mesurerait donc l'action plus ou moins favorable de la médication chaulmoogrique. Mais si l'augmentation du taux de cholestérine par le traitement chaulmoogrique est parallèle à l'amélioration clinique par contre une autre cause d'augmentation de ce taux, telle que les injections de chlorhydrate de choline n'influe pas sur l'évolution de la maladie (G. Girard).

Nous verrons que les savons de chaulmoogra sont susceptibles d'augmenter le taux de la lipase sanguine qui est diminué chez les lépreux (Rogers).

IV

Du choix du traitement

Si nous nous reportons aux statistiques fournis par les auteurs, nous constatons que ce sont les méthodes qui emploient les savons ou les éthers de chaulmoogra qui donnent les pourcentages d'améliorations ou de « guérisons » les plus élevés.

Ainsi sur 269 cas de R. Hopkins traités par l'huile de chaulmoogra, cet auteur a observé quatre « guérisons » complètes apparentes, quatorze améliorations notables. Heiser qui a fait des injections intra-musculaires d'huile, a relevé un pourcentage de 11 à 12 % de « guérisons ».

Hollmann et Dean ont pu libérer 23 malades sur 26 traités, de 1916 à 1918 par les éthers éthyliques de chaulmoogra (88 % d'améliorations notables). Rogers a obtenu 80 % d'améliorations nettes et 25 % de « guérisons » apparentes. Les éthers éthyliques et les savons sont donc les produits les plus actifs.

D'autre part, nous avons vu :

Que l'ingestion d'huile de chaulmoogra provoque rapidement des troubles digestifs, et que son injection dans les

muscles peut donner des accidents locaux (kyste à contenu huileux) et parfois des embolies graisseuses;

Que l'émulsion de Varham contient trop peu de principe actif et doit être réservé aux cas de lèpre à évolution bénigne;

Que les éthers éthyliques, en injections intramusculaires donnent lieu souvent à des réactions sérieuses, causes de refus du traitement par les malades;

Que l'injection intraveineuse de l'émulsion de Stevenel nécessite des mesures de prudence sous peine de voir apparaître une crise nitritoïde;

Que les injections intraveineuses de gynocardate de soude de Rogers sont suivies de réactions fébriles parfois durables, et que les injections sous-cutanées ou intramusculaires de ce produit sont irritantes pour les tissus.

Seule, la solution de chaulmoograte de soude de Raymond et Peirier, qui donne des résultats thérapeutiques comparables à ceux des méthodes réputées les plus actives, ne provoque aucune réaction générale en injections intra-veineuses.

Par cette voie, le savon est rapidement diffusé dans toutes les parties de l'organisme, et arrive aux tissus malades en quantités suffisantes pour exercer son pouvoir antiseptique, pouvoir dont l'existence est démontrée *in-vitro* par les expériences de Walker, Sweenay et Otto Schöbl.

La voie veineuse est la voie idéale. Malheureusement,

on ne peut pas se servir indéfiniment de cette voie en raison de l'action sclérosante des savons sur les veines. Dans le cas où la voie veineuse devient impraticable, on aura recours aux injections intra-musculaires. La solution de Peirier est encore indiquée, car, contrairement à tous les autres produits dérivés du chaulmoogra, elle ne provoque ni douleur intense ni réaction locale. Entre les injections, pour augmenter encore les chances du succès du traitement, il convient d'administrer au malade per os des pilules de savons de chaulmoogra si le malade peut les tolérer. Le savon, représentant la forme sous laquelle les graisses sont naturellement absorbées par le tube digestif, serait supérieur à tout autre produit.

Nous résumons ce que nous venons de dire :

1° Cas à évolution bénigne, dans les pays où la lèpre n'est pas endémique : injections intramusculaires ou intraveineuses d'émulsion de Varham ;

2° Cas à évolution grave, ou bien : lèpre dans les régions où la maladie est endémique : injections intraveineuses et intramusculaires quand la voie veineuse est impraticable, de chaulmoograte de soude de Raymond et Peirier ; pilules de savons dans les intervalles des injections, si possible.

V

Comment agissent les médicaments chaumoolgriques ?

Nous avons vu que les injections de certains produits dérivés de l'huile de chaulmoogra (éthyl-éthers et savons surtout) sont suivies d'une réaction générale, de réactions inflammatoires au niveau des lésions, puis d'une amélioration progressive des symptômes lépreux pouvant être tardive. Comment agissent donc les produits chaulmoogriques ?

Il est démontré aujourd'hui que l'action favorable des huiles de chaulmoogra sur la lèpre est due aux acides gras (chaulmoogrique ou hydnocarpique) que renferment ces huiles, et non pas aux vitamines, aux glucosides existant dans l'albumen des amandes ou à un principe inconnu contenu dans le tégument de la graine.

Les travaux de W. P. Larson de l'Université de Minnesota à Mineapolis, puis les expériences de contrôle de Arnold Netter, Emile André, Césari et Cotoni ont montré que les sels alcalins des acides gras, en particulier le ricinoléate de soude sont doués de propriétés à la fois antiseptique et anti-

toxinique (on dit qu'ils transforment les toxines en anatoxines).

W. P. Larson a observé que le ricinoléate de soude additionné aux cultures de bactériidies charbonneuses, de bacilles de Koch, de bacilles tétaniques, de pneumocoques, de bacilles diphtériques, de streptocoques entrave le développement de ces microbes et, qu'avant de les détruire, il diminue ou fait disparaître leur toxicité.

Les microbes ou leurs toxines, ainsi privés de leur pouvoir pathogène conserve cependant leur pouvoir immunisant. Si on les inocule aux animaux, ceux-ci pourront supporter plus tard des doses plusieurs fois mortelles de microbes et de toxines et leurs sérums présenteront des agglutinines ou des précipitines vis-à-vis de ces agents.

Césari et Cotoni ayant expérimenté sur le lapin avec des cultures de streptocoques et de pneumocoques ricinoléates sont arrivés aux mêmes conclusions.

Les Américains Walker, Sweenay, Otto Schöbl aux Iles Philippines ont observé que les huiles de chaulmoogra extraites de *Taraktogenos Kurzii*, *Hydnocarpus Wrightiana*, *H. venenata*, *H. falcata*, *H. alcalae* possèdent sur le développement des bacilles de Koch (bacilles acido-résistants plus facilement maniables que le bacille de Hansen) un pouvoir d'arrêt considérable. Les savons, gynocardate et hydnocarpate, se montrent cent fois plus toxiques *in-vitro* que le phénol vis-à-vis des acido-résistants (bacille de la lèpre murine,

bacille de la tuberculose aviaire) et les tuent par contact prolongé en milieu liquide à la température du corps à la dilution de 1/100.000.

De ces recherches, peut-on conclure que les acides gras agissent directement sur les bacilles lépreux qui pululent dans l'organisme malade ?

L. Rogers a répondu par deux objections :

1° Une seule petite injection intra-veineuse de 0 cc. 2 d'une solution à 3 % de gynocardate est suivie immédiatement par une réaction fébrile et locale prolongée et par une amélioration extraordinaire durant l'année suivante;

2° Le morhuate et le sojate de soude qui n'ont aucune action directe *in-vitro* sur les bacilles acido-résistants se sont montrés aussi efficaces contre la lèpre que les savons de chaulmoogra.

Mackenzie ayant observé que l'addition de morhuate, oléate ou gynocardate de soude à l'extrait pancréatique augmente le pouvoir lipolytique de celui-ci vis-à-vis de l'huile d'olive, a conclu que les savons agissaient *in-vivo* sur la lipolyse.

Des recherches de L. Rogers résulte que dans les cas avancés de lèpre nodulaire non traité, le ferment lipolytique (lipase) du sang diminue dans des proportions considérables descendant jusqu'au 1/4 ou même au 1/10^e de la normale. Quand le traitement par les savons, gynocardate ou hydno-carpate, agit favorablement, la lipase atteint le taux normal,

excepté cependant les cas où une réaction grave vient juste de se produire avec destruction énorme de bacilles et épuisement de ferment lipolytique.

Donc : les savons de chaulmoogra augmentent le taux de lipases du sang en même temps qu'ils stimulent leur activité.

L'enveloppe cireuse des bacilles déjà touchée directement par des acides gras, est détruit par le sang dont le pouvoir lipolytique qui était diminué augmente. Les bacilles se désagrègent en amas granuleux. Les antigènes sont mis en liberté, d'où la formation d'anticorps conférant à l'organisme une immunité relative et renforçant encore la bactériolyse.

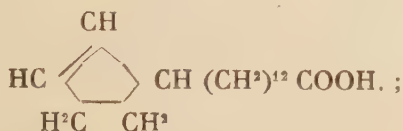
Cette explication, due à L. Rogers, nous semble répondre à la réalité.

En fin de compte, le traitement chaulmoogrique réaliserait, comme la congélation des lépromes par la neige carbonique (Paldrock) ou leur destruction par le radium (Keyser), une véritable autovaccination.

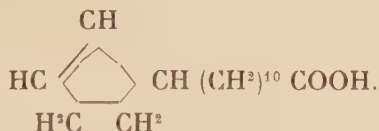
Mais l'action antiseptique des acides gras ne doit pas être négligée. Elle s'ajouterait à l'action des anticorps du sang.

La propriété antiseptique des acides gras serait liée à la constitution de leur molécule :

Acide chaulmoogrique = $C^{18} H^{32} O^2$, ou :



Acide hydnocarpique = $C^{16} H^{28} O^2$, ou :



serait elle en rapport avec le noyau cyclique des acides chaulmoogrique ou hydnocarpique ? La non saturation de ce noyau et le pouvoir rotatoire qui dépend de la présence de C asymétrique joueraient-ils un rôle ? Des expériences physiologiques faites avec les acides synthétiques semblent montrer que le poids moléculaire seul est facteur de l'activité des acides gras.

Conclusions

1° Le traitement par les dérivés de l'huile de chaulmoogra, surtout les savons et les éthers éthyliques, s'est montré efficace contre la lèpre. En effet, souvent :

a) Il a donné des guérisons apparentes durables des cas légers ;

b) Il a pu arrêter l'évolution des cas relativement avancés.

2° L'inconstance de l'action favorable du traitement serait due au fait que souvent celui-ci a été interrompu trop tôt ou trop fréquemment à cause des réactions générales et locales pénibles qu'il a déterminées. Nous aurions le choix entre deux médicaments :

a) Le « chaulmoograte de soude » préparé par Peirier, qui ne provoque pas de réaction générale en injection intra-veineuse, tout en possédant une activité au moins égale à celle des médicaments réputés les plus actifs, mériterait notre préférence malgré la sclérose veineuse qu'il provoque à la longue. Comme il est bien supporté en injection intramusculaire, cette voie sera employée quand la voie veineuse devient impraticable.

b) L'émulsion de Varham qui est bien tolérée mais qui est pauvre en principe actif devrait être réservée aux cas de lèpre à évolution lente et relativement bénigne observés souvent dans les pays où la maladie n'est pas endémique.

3° Le traitement par les produits dérivés de l'huile de chaulmoogra agirait par les acides gras chaulmoogrique et hydnocarpique qu'ils contiennent (ou leurs savons) à la fois directement sur les bacilles de la lèpre (grâce au pouvoir antiseptique et antitoxinique des savons bien démontré *in-vitro*, et indirectement en provoquant dans l'organisme la formation de ferments capables de dissoudre la coque cireuse de ces bacilles et de mettre en liberté des antigènes immunisants (L. Rogers).

Vu, le Doyen :

ROUSSY.

Vu, le Président :

L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- ACHARD-FEULLÉE. — Le choc sapro-protéosique (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 19 novembre 1821).
- APARICIO. — Le traitement de la lèpre par des éthers éthyliques des acides gras de l'huile de chaulmoogra (3^e conférence intern. de la lèpre, Strasbourg, 1923).
- AUBIN (H.). — Essai de traitement de la lèpre par les sels d'or (*Bull. de la Soc. de path. exot.*, 9 juillet 1930).
- BARILLON (L.). — Essais de sérothérapie de la lèpre par la méthode de B. Juan de Dios Carasquilla (Lepra Conferenz, Berlin, 1897).
- BOEZ, GUILLERM, MARNEFFE. — Traitement de la lèpre par le savon total de Kre-bao (*Bull. de la Soc. Médico-Chirurg. de l'Indochine*, octobre-novembre 1930).
- BONNET. — Note sur le traitement de la lèpre (3^e conférence intern. de la lèpre, Strasbourg, juillet 1923).
- BOULAY et LÉGER. — Recherche sur l'élimination du calcium dans la lèpre chez les noirs.
- CALLENS (J.). — Traitement de la lèpre par injection d'une

- léproline (*Bull. de la Soc. de Pathol. exot.*, 12 novembre 1930).
- DANLOS. — Lèpre anesthésique; relief considérable des taches; dyspepsie; traitement par l'huile de chaulmoogra en lavements (*Annales de dermatologie et de Syphiligraphie*, Paris, 1903, 4^e ser, IV, p. 422).
- DELANOË (Mme). — Traitement mixte de la lèpre par l'injection intraveineuse de novarsénobenzol et par les injections intra-musculaires de vaccins B.C.G. (*Bull. de la Soc. de Path. exot.*, 11 décembre 1929).
- FERRIER. — Traitement physiologique de la lèpre (Concours médical, n^o 1, 1^{er} janvier 1933).
- GIRARD, WOLTZ. — Cholestérolémie chez les lépreux de Madagascar (*Bull. de la Soc. de Pathol. exot.*, 10 mai 1933).
- GOUGEROT. — La dermatologie en clientèle (p. 577-591).
- GOUGEROT. — L'état actuel du traitement de la lèpre (*Progress Médical*, 30 octobre 1930).
- HALLOPEAU. — Lèpre tuberculeuse guérie par l'huile de chaulmoogra (*Bull. de la Soc. franç. de Derm.*, Paris, 1903, XIV, p. 1).
- HOLLMANN-DEAN. — La lèpre en Hawaï. Nouveau traitement curatif (*Ann. de méd. et de pharm. colon.*, 1921, p. 172).

- HUDELO et RICHOU. — De l'insuffisance d'action des nouvelles médications préconisées pour le traitement de la lèpre (3^e conférence internat. de la lèpre, Strasbourg, juillet 1923).
- KENSUKÉ MITSUDA. — Effets de l'huile de chaulmoogra (3^e conférence internat. de la lèpre, Strasbourg, juillet 1923).
- LAMOUREUX. — Essais de traitement de la lèpre par des injections intraveineuses et par l'ingestion d'une émulsion d'huile de chaulmoogra (*Bull. de la Soc. médico-chirurg. de l'Indochine*, août 1923).
- LÉGER (M.). — Lutte contre la lèpre (*Bull. de la Soc. de Pathol. exot.*, 18 février 1923).
- LIE. — Traitement de la lèpre par l'huile de chaulmoogra et ses préparations (3^e conférence intern. de la lèpre, Strasbourg, 1923).
- MARCHAND (H.). — Traitement de la lèpre par les savons d'huile de foie de morue et d'huile de chaulmoogra (*Bull. de la Soc. de path. exot.*, novembre 1921).
- MARKIANOS (J.). — Traitement de la lèpre par l'antigène dégraissé de bacilles de la lèpre murine (*Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 12 février 1930).
- MONTEL (R.). — Quelques considérations sur le traitement de la lèpre (*Bull. de la Soc. de path. exot.*, 11 mai 1932).

- NETTER, ANDRÉ, CÉSARI, COTONI. — Action du ricinoléate de sodium sur les bactéries et les toxines (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 1927, p. 184).
- NOC-JAVELLY. — Le traitement de la lèpre dans les colonies françaises (3^e conférence de la lèpre, Strasbourg, 1923).
- PALDROCK. — Traitement de la lèpre tubéreuse par l'acide carbonique neigeuse (3^e conférence intern. de la lèpre, Strasbourg, 1923).
- PARA (R.) et SANTOS. — Une année de traitement de la lèpre par les éthers éthyliques des acides gras de l'huile de chaulmoogra.
- PEIRIER. — Injection intra-veineuse de chaulmoograte de soude (*Ann. de méd. et pharm. col.*, 1932). (3^e confér. intern. de la lèpre, juillet 1923).
- PERROT. — Chaulmoogra et autres graines utilisables contre la lèpre (*Bull. Soc. Pharm.*, juin 1926).
- RABELLO (de Rio-de-Janeiro) et Docteur ISAAC VERNET. — Note sur le traitement de la lèpre (3^e conférence internationale de la lèpre, 1923).
- RAYMOND (DE). — Traitement des lépreux au Tonkin par injections intraveineuses d'un savon total de chaulmoogra (*Bull. de la Soc. de path. exot.*, 12 novembre 1931).
- ROBINEAU (M.). — Essais sur le traitement de la lèpre effec-

tués à la léproserie de Yedjang (3^e conférence internationale de la lèpre, 1923).

ROGERS (L.). — Traitement de la lèpre par injections de préparations solubles d'huile de chaulmoogra, d'huile de foi de morue et de différentes huiles (3^e conférence internationale de la lèpre, 1923).

ROSOLINOS. — La lèpre en Grèce (Lepra Conferenz, Berlin, 1897).

SOUCHARD, ROTON. — Observation d'un cas de lèpre traité par le savon total de Kré-bao (*Bull. de la Soc. de Path. exot.*, 14 juin 1933).

TISSEUIL. — Nouvelle série de traitement de la lèpre du rat (*Bull. de la Soc. de path. exot.*, 5 avril 1933).

WARHAM. — Traitement de la lèpre par les injections intra-veineuse d'huile de chaulmoogra (*Bull. de la Soc. médicale des Hôpitaux de Paris*, 14 janvier 1916).

18

